



Espacenet

Bibliographic data: DE 69229881 (T2)

SUSTAINED-RELEASE TABLET.

Publication date: 1999-12-09
Inventor(s): HAYASHIDA T [JP]; KADOYA K [JP]; OMURA T [JP] ±
Applicant(s): YOSHITOMI PHARMACEUTICAL [JP] ±
Classification:
 - **international:** **A61K9/20; A61K9/22; A61K9/28; A61K9/36**; (IPC1-7): A61K9/20; A61K9/28; A61K9/36
 - **European:** A61K9/20H6F2; A61K9/28H6F2
Application number: DE19926029881T 19921005
Priority number (s): JP19910285597 19911004; WO1992JP01287 19921005
Also published as:
 • EP 0664118 (A4)
 • EP 0664118 (A1)
 • EP 0664118 (B1)
 • US 5593694 (A)
 • KR 100205276 (B1)
 • more

Abstract not available for DE 69229881 (T2) Abstract of corresponding document: EP 0664118 (A1)

A sustained-release tablet comprising a base tablet containing a water-swellable gelling agent and a pharmaceutically active ingredient dispersed homogeneously in said gelling agent, said base tablet being coated with a coating agent prepared by dissolving ethylcellulose and/or acetylcellulose in an organic solvent. This preparation is a sustained-release tablet which is capable of zero-order dissolution and applicable to any of water-soluble and difficultly soluble medicines, and can be prepared readily at a low cost.



US005593694A

United States Patent [19]**Hayashida et al.**[11] **Patent Number:** **5,593,694**[45] **Date of Patent:** **Jan. 14, 1997**[54] **SUSTAINED RELEASE TABLET**

[75] Inventors: **Tomohiro Hayashida; Kadoya Kikumaru**, both of Chikugo-gun; **Omura Tomoyuki**, Takatsuki, all of Japan

[73] Assignee: **Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd.**, Osaka, Japan

[21] Appl. No.: **211,587**

[22] PCT Filed: **Oct. 5, 1992**

[86] PCT No.: **PCT/JP92/01287**

§ 371 Date: **Jun. 24, 1994**

§ 102(e) Date: **Jun. 24, 1994**

[87] PCT Pub. No.: **WO93/06821**

PCT Pub. Date: **Apr. 15, 1993**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Oct. 4, 1991 [JP] Japan 3-285597

[51] Int. Cl.⁶ **A61K 9/22; A61K 9/32; A61K 9/36**

[52] U.S. Cl. **424/468; 424/464; 424/480; 424/482**

[58] Field of Search **424/480, 464, 424/474, 475, 479, 482, 468**

[56] **References Cited****U.S. PATENT DOCUMENTS**

4,610,870	9/1986	Jain et al.	424/19
4,871,549	10/1989	Ueda et al.	424/494
4,919,938	4/1990	Lovegrove et al.	424/480
5,279,832	1/1994	Greissinger et al.	424/438

OTHER PUBLICATIONS

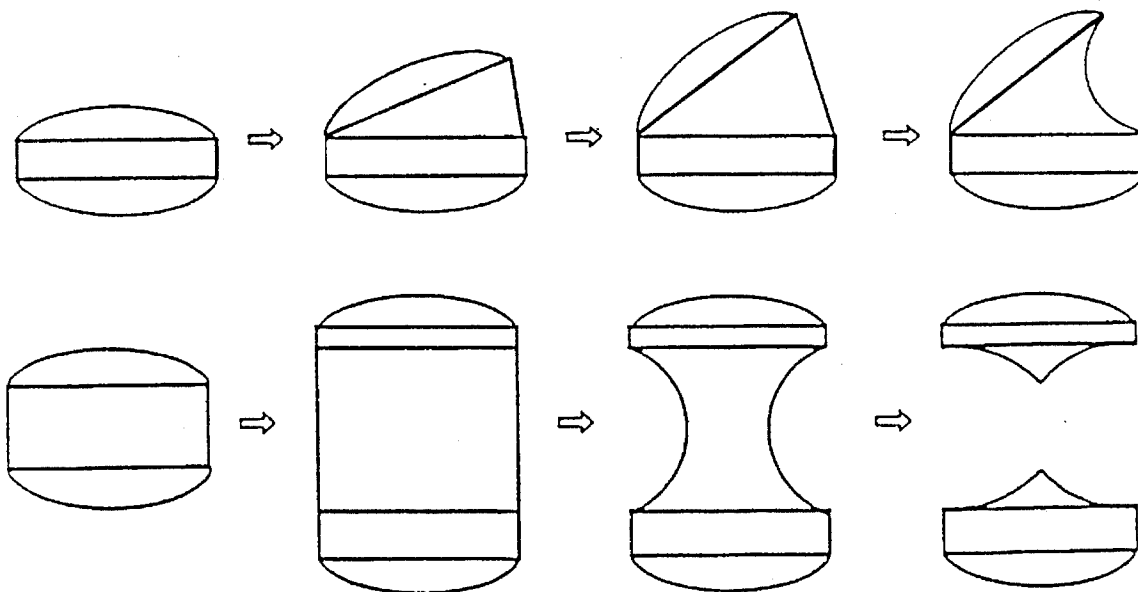
The United States Pharmacopeia, 1995, USP 23, NF 18, *Croscarmellose Sodium*, p. 2238.

Primary Examiner—James M. Spear

Attorney, Agent, or Firm—Wenderoth, Lind & Ponack

[57] **ABSTRACT**

A sustained release tablet comprising a base tablet comprising a water-swellable gelling agent and a pharmaceutically active ingredient dispersed homogeneously in said gelling agent, said base tablet being coated with a film coating composition prepared by dissolving one or two members selected from the group consisting of ethylcellulose and acetylcellulose in an organic solvent. The tablet is capable of zero order dissolution of both water-soluble drugs and slightly water-soluble drugs, and can be produced economically with ease.

10 Claims, 14 Drawing Sheets



①⑨ **BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND**



**DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT**

⑫ **Übersetzung der
europäischen Patentschrift**

⑨⑦ **EP 0 664 118 B 1**

⑩ **DE 692 29 881 T 2**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 9/36
A 61 K 9/28
A 61 K 9/20

②①	Deutsches Aktenzeichen:	692 29 881.9
⑧⑥	PCT-Aktenzeichen:	PCT/JP92/01287
⑨⑥	Europäisches Aktenzeichen:	92 920 918.7
⑧⑦	PCT-Veröffentlichungs-Nr.:	WO 93/06821
⑧⑥	PCT-Anmeldetag:	5. 10. 92
⑧⑦	Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung:	15. 4. 93
⑨⑦	Erstveröffentlichung durch das EPA:	26. 7. 95
⑨⑦	Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA:	25. 8. 99
④⑦	Veröffentlichungstag im Patentblatt:	9. 12. 99

③⑩ Unionspriorität:
28559791 04. 10. 91 JP

⑦③ Patentinhaber:
Yoshitomi Pharmaceutical Industries, Ltd., Osaka,
JP

⑦④ Vertreter:
Patentanwälte von Kreisler, Selting, Werner, 50667
Köln

⑧④ Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, MC,
NL, SE

⑦② Erfinder:
HAYASHIDA, T., Yoshitomi Pharmac. Ind.Ltd.,
Yoshitomimachi, Chikujo-gun Fukuoka871, JP;
KADOYA, K., Yoshitomi Pharmac. Ind. Ltd.,
Yoshitomimachi, Chikujo-gun Fukuoka 871, JP;
OMURA, T., Pharmaceutical Research Institute,
Takatsuki-shi, Osaka 569 Japan, JP

⑤④ **TABLETTE MIT VERZÖGERTER FREISETZUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 692 29 881 T 2

DE 692 29 881 T 2

22.07.99

Anmeldungs-Nr. 92 920 918.7

UB

Veröffentlichungs-Nr. 0 664 118

Die vorliegende Erfindung betrifft eine oral verabreichte Tablette mit verzögerter Freisetzung, die die Eigenschaft der Auflösung der nullten Ordnung aufweist, wodurch ein konstanter Konzentrationsgrad eines Medikaments im Blut über einen langen Zeitraum aufrecht erhalten wird.

Stand der Technik

Viele der gegenwärtig als brauchbar betrachteten pharmazeutisch aktiven Bestandteile haben eine kurze biologische Halbwertszeit und müssen mehrmals pro Tag verabreicht werden. Könnte die Verabreichungshäufigkeit solcher Medikamente verringert werden, würde dies nicht nur die Belastung der Patienten verringern, sondern auch deren Willfähigkeit erhöhen und höhere Behandlungswirkungen ergeben. Zu diesem Zweck ist es erforderlich, die Freisetzung eines pharmazeutisch aktiven Bestandteils so zu regeln, daß eine wirksame Konzentration im Blut über einen längeren Zeitraum aufrecht erhalten werden kann.

In dieser Hinsicht ist die Freisetzung eines Medikaments mit konstanter Geschwindigkeit (Auflösung der nullten Ordnung) unabhängig von der Konzentration des Medikaments, wobei es sich um die in Fig. 1a dargestellte Dosierungsform handelt, am idealsten.

Eine solche ideale Freisetzung des Medikaments nullter Ordnung hält die Konzentration eines Medikaments in den Geweben auf einem konstanten Niveau, wodurch die Konzentration des Me-

23.07.99

- 2 - :

dikaments im Blut auf einem sicheren Niveau gehalten werden kann. Insbesondere ist diese Freisetzungsmethode für ein Medikament, das sogar bei einer Konzentration Nebenwirkungen aufweist, die bei einer Verabreichung des Medikaments leicht erreicht werden kann, am wirksamsten. Darüber hinaus kann die Verabreichungshäufigkeit vermindert werden, weil die Wirksamkeit des Medikaments für einen langen Zeitraum aufrecht erhalten werden kann. Im Gegensatz dazu wird eine Auflösung, deren Geschwindigkeit mit der Zeit abnimmt, wie diejenige, die in Fig. 1b dargestellt und gegenwärtig bei vielen Präparaten zu sehen ist, als Auflösung der ersten Ordnung bezeichnet.

Die japanische Offenlegungsschrift Nr. 23814/1988 berichtet von einer pharmazeutischen Zusammensetzung mit verzögerter Freisetzung für die orale Verabreichung mit der Eigenschaft einer verzögerten Freisetzung annähernd nullter Ordnung. Gemäß dieser Druckschrift weist die Zusammensetzung in der Hauptkonstruktion ein Kernmaterial auf, das wenigstens 20 % eines Cellulosederivats als Geliermittel, ein im Geliermittel homogen dispergiertes Medikament und gegebenenfalls ein pharmazeutisch annehmbares Trägermittel umfaßt, sowie eine Beschichtung aus einem permeablen, sich langsam auflösenden Cellulosederivat-Polymer, die auf das Kernmaterial aufgebracht ist. Als Geliermittel ist beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose brauchbar, und als Beschichtungspolymer ist beispielsweise eine Dispersion (wässrige Dispersion) von Ethylcellulose brauchbar. Gemäß der hier aufgeführten Beispiele dauert die Freisetzung nullter Ordnung jedoch höchstens für die ersten 10 h oder bis zu einer Auflösung von 85 % an, und es wird nicht verifiziert, ob die Auflösung 100%ig die nullte Ordnung bleibt. Der Grund dafür ist, daß die Ethylcellulose für die Beschichtungsschicht eine schlechte Bindungseigenschaft hat, wenn sie als wässrige Dispersion verwendet wird, und der Kern während des Fortschreitens des Gelierens bis zu dem Punkt

22.07.99

- 3 -

aufquillt, an dem die Beschichtungsschicht schließlich zerbricht.

Neben dem zuvor erwähnten Präparat werden viele Präparate mit geregelter Freisetzung (verzögerte Freisetzung) untersucht wie diejenigen, die nachfolgend aufgeführt sind.

Ein Präparat mit verzögerter Freisetzung, das sich schnell auflösende Körner und langsam freigesetzte Körner in Kombination zum Beispiel in einer Kapsel enthält, wie diejenige für Rhinitis, erreicht die verzögerte Freisetzung gemäß einer Präparateausführung, bei der der sich schnell auflösende Teil unmittelbar nach der Verabreichung gelöst und dann eine vorbestimmte Menge eines Medikaments allmählich aus dem langsam freigesetzten Teil freigesetzt wird. In diesem Fall besteht der Nachteil darin, daß die Produktion der im Laufe der Zeit langsam freizusetzenden Körner jedesmal modifiziert werden sollte, wenn das darin enthaltende Medikament sich ändert, wie aus den japanischen Offenlegungsschriften Nr. 103012/1987, 197433/1989 und 230513/1989 zu ersehen ist. Die beschriebene Freisetzung eines Medikaments aus kugelförmigen Körnern mit verzögerter Freisetzung ergibt keine Freisetzung nullter Ordnung, weil die Auflösungsgeschwindigkeit sich im Laufe der Zeit aufgrund des abnehmenden Konzentrationsgradienten des in den Körnern enthaltenden Medikaments als Folge der ohne Zerstörung der Körner erfolgenden Lösung des Medikaments durch eine äußere Schicht hindurch verringert. Dieser Präparatetyp setzt das Medikament hauptsächlich dadurch frei, daß er dieses durch einen Film hindurch sich auflösen läßt, der auf dem kugelförmigen, das Medikament enthaltenden Korn ausgebildet ist und der sich in Verdauungssaft nicht löst. Bei diesem Mechanismus kann dieser Präparatetyp nicht auf ein Medikament angewandt werden, das in Wasser wenig löslich ist. Obwohl es andere Typen von Auflösung gibt, die dem oben erwähnten ähnlich sind, wie die einfache Auflösung vom Matrixtyp, wobei ein Medikament in einem Wachs oder einem wasserunlöslichen Be-

22.07.99

- 4 -

schichtungsmittel eingekapselt und allmählich durch die äußere Schicht aufgelöst wird oder das Medikament zusammen mit der Auflösung der äußeren Schicht hindurch aufgelöst wird, ermöglichen solche Präparate kaum eine Freisetzung nullter Ordnung, sondern statt dessen eine Freisetzung erster Ordnung, weil die Auflösungsfläche des Medikaments während des Auflösens des Medikaments kleiner wird.

Die Matrixpräparate aus einem hydrophilen Polymer, die seit kurzem Aufmerksamkeit erregen, weisen eine Präparateausführung auf, bei der ein in einem hydrophilen Polymer dispergiertes Medikament durch ein durch Absorption von Wasser im Verdauungstrakt gebildetes Gel diffundiert und aus der Gelschicht freigesetzt wird. Zum Beispiel offenbaren EP-B-282 111, die japanische Offenlegungsschrift Nr. 128917/1989 und SE-A-8008646-5 die geregelte Freisetzung eines pharmazeutisch aktiven Bestandteils durch die Verwendung eines gelierenden Polymers. Die Tabletten mit verzögerter Freisetzung vom aufquellenden Typ, bei denen ein hydrophiles Polymer verwendet wird, umfassen diejenigen, bei denen Tabletten einfach Wasser absorbieren, aufquellen (in diesem Fall in eine kugelförmige Gestalt) und von der äußeren Schicht her, wo die Auflösung beginnt, allmählich zerfallen, und diejenigen, bei denen ein Medikament beginnend von der äußeren Schicht bis zur inneren Schicht herausgelöst wird, während die gequollene, kugelförmige Form beibehalten wird. Der signifikante Nachteil besteht darin, daß daraus nur Präparate mit einer Auflösung der ersten Ordnung hergestellt werden können, weil die Auflösungsfläche während des Herauslösens des Medikaments kleiner wird und die Konzentration des Medikaments in der Matrix einen Gradienten entwickelt.

Wenn ein semipermeabler Film, ein wasserquellfähiger Film, wie ein Polyacrylatfilm oder ein magensaftresistent beschichteter Film, verwendet wird, der gewöhnlich für Präparate mit verzö-

22.07.99

- 5 -

gerter Freisetzung verwendet wird, erfolgt ein mögliches Aufquellen auf herkömmliche Weise wie bei der in Fig. 3 dargestellten Tablette, die auf der gesamten Oberfläche allmählich Wasser durch den Film hindurch absorbiert, so daß sie zu einer Kugel aufquillt, oder wobei der Film im Magensaft gelöst wird, so daß die Tablette auf der gesamten Oberfläche Wasser absorbiert und in eine Kugel aufquillt, mit dem Ergebnis, daß eine Freisetzung der nullten Ordnung nicht erreicht werden kann. Wenn hauptsächlich eine magensaftresistente Beschichtung verwendet wird, kann die Verabreichung der Tablette an Patienten, die an Achlorhydrie leiden, schwierig sein.

Wenn eine Technik des Standes der Technik verwendet wird, sollten das Formulierungs- und Herstellungsverfahren gemäß der Merkmale des zu verabreichenden pharmazeutisch aktiven Mittels umfassend modifiziert werden. Zum Beispiel lehrt die japanische Offenlegungsschrift Nr. 1614/1986 eine Dreifachbeschichtung verschiedener Typen pH-abhängiger Filme zum Erreichen einer verzögerten Freisetzung. Die oben erwähnte japanische Offenlegungsschrift Nr. 23814/1988 lehrt die Verwendung eines Puffers, der zu dem pharmazeutisch aktiven Bestandteil paßt.

Neben den zuvor erwähnten Präparaten mit verzögerter Freisetzung sind viele weitere entwickelt worden, wobei es sich im wesentlichen, allgemein klassifiziert, um den einfachen Matrix-Typ einschließlich desjenigen mit einer Öffnung im aufgetragenen Film, des permeablen Membrantyps, der die Auflösung eines Medikaments durch einen semipermeablen Film ermöglicht, den Typ der wasserquellfähigen Matrix oder den Zerfalls- oder Auflösungstyp handelt, und zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es keine Tablette mit verzögerter Freisetzung mit einer Auflösung der nullten Ordnung, die sowohl für was-

22.07.99

- 6 -

serlösliche als auch für geringfügig wasserlösliche Medikamente anwendbar ist.

Offenbarung der Erfindung

Die Erfinder der vorliegenden Erfindung haben intensive Untersuchungen durchgeführt mit dem Ziel, eine Tablette mit verzögerter Freisetzung der nullten Ordnung zu entwickeln, die sowohl für wasserlösliche als auch für geringfügig wasserlösliche Medikamente anwendbar ist und leicht und ökonomisch hergestellt werden kann, und gefunden, daß der Tablette ein Quellen und Zerfallen oder eine Auflösungseigenschaft, die für die Tablette spezifisch sind, verliehen werden kann und eine Tablette, die zur Freisetzung eines pharmazeutisch aktiven Bestandteils mit nullter Ordnung in der Lage ist, unabhängig davon, ob der Bestandteil wasserlöslich oder geringfügig wasserlöslich ist, hergestellt werden kann, indem eine Filmbeschichtungs-Zusammensetzung, die durch das Lösen von Ethylcellulose und/oder Acetylcellulose in einem organischen Lösungsmittel hergestellt wird, auf eine Grundtablette aufgetragen wird, die hauptsächlich ein wasserquellfähiges Geliermittel umfaßt, was zur Vervollständigung der Erfindung führte.

Das heißt, daß die vorliegende Erfindung eine Tablette mit verzögerter Freisetzung betrifft, umfassend eine Grundtablette, die ein wasserquellfähiges Geliermittel und einen pharmazeutisch aktiven, homogen in dem Geliermittel dispergierten Bestandteil enthält, wobei die Grundtablette mit einer Filmbeschichtungs-Zusammensetzung beschichtet ist, die durch das Lösen wenigstens eines Elements, ausgewählt aus Ethylcellulose und Acetylcellulose, in einem organischen Lösungsmittel hergestellt ist.

22.07.99

- 7 -

Kurzbeschreibung der Zeichnungen

Fig. 1 zeigt typische Muster von Auflösungen der nullten Ordnung und der ersten Ordnung, wobei a eine Auflösung vom Typ der nullten Ordnung ist und b eine Auflösung vom Typ der ersten Ordnung ist.

Fig. 2 zeigt das Quellen und Auflösen der Tablette der vorliegenden Erfindung, wobei (1) eine in Muschelform aufgequollene Tablette ist und (2) eine in Laternenform aufgequollene Tablette ist.

Fig. 3 zeigt das Quellen und Auflösen einer herkömmlichen quellfähigen Tablette mit verzögerter Freisetzung.

Fig. 4 zeigt schematisch (angenähert) den Zerfall der laternenförmig gequollenen Tablette der vorliegenden Erfindung.

Fig. 5 zeigt die Änderung des Volumens und der Oberfläche der laternenförmig oder kugelförmig gequollenen Tablette, wobei a die laternenförmig gequollene Tablette der vorliegenden Erfindung zeigt und b eine herkömmliche, kugelförmig gequollene Tablette zeigt.

Fig. 6 ist eine graphische Darstellung, die das Auflösen der Tabletten von Beispiel 1, Vergleichsbeispiel A und Vergleichsbeispiel B zeigt.

Fig. 7 ist eine graphische Darstellung, die das Auflösen der Tabletten von Beispiel 2 zeigt.

Fig. 8 ist eine graphische Darstellung, die das Auflösen der Tabletten von Beispiel 3 zeigt.

22.07.99

- 8 -

Fig. 9 ist eine graphische Darstellung, die das Auflösen der Tabletten von Beispiel 4 zeigt.

Fig. 10 ist eine graphische Darstellung, die das Auflösen der Tabletten von Beispiel 5 zeigt.

Fig. 11 ist eine graphische Darstellung, die das Auflösen der Tabletten von Beispiel 6 zeigt.

Fig. 12 ist eine graphische Darstellung, die das Auflösen der Tabletten von Beispiel 7 zeigt.

Fig. 13 ist eine graphische Darstellung, die das Auflösen der Tabletten von Beispiel 8 zeigt.

Fig. 14 ist eine graphische Darstellung, die das Auflösen der Tabletten von Beispiel 9 zeigt.

Fig. 15 ist eine graphische Darstellung, die das Auflösen der Tabletten von Beispiel 10 zeigt.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung ist gekennzeichnet durch die Beschichtung einer Grundtablette, die ein wasserquellfähiges Geliermittel enthält, wobei die Filmbeschichtungs-Zusammensetzung durch das Lösen von Ethylcellulose und/oder Acetylcellulose in einem organischen Lösungsmittel hergestellt wird, wodurch ein starker Film gebildet wird, der in Wasser und Verdauungssaft unlöslich und gegenüber einer Verformung wie dem Quellen beständig ist.

Die Beschichtung mit einem solchen Film bezweckt eine festsitzende Befestigung der Bogenflächen einer Tablette (der Oberseite und der Unterseite einer Tablette) und das Bewirken des

22.07.99

- 9 -

Quellens der Tablette mit Wasser, das aus dem Seitenteil absorbiert wird, wo der aufgetragene Film am verletzlichsten ist. Insbesondere werden die anfängliche Wasserabsorption und die Freisetzung eines Medikaments von der oberen und unteren Bogenfläche einer Tablette unterdrückt, so daß Wasser von der Seite der Tablette absorbiert wird, wo der Film dünn ist, wodurch eine Gelierung, ein Quellen innerhalb der Tablette, bis zu dem Punkt bewirkt wird, an dem der Film an der Fläche mit der dünnen Seite bricht, wodurch das in Fig. 2 dargestellte spezielle Quellen der Tablette ermöglicht wird mit dem Ergebnis, daß der pharmazeutisch aktive Bestandteil hauptsächlich nur von der freiliegenden Seite her aufgelöst wird, wodurch die Freisetzung des Medikaments nullter Ordnung erreicht wird.

Beispiele für das wasserquellfähige Geliermittel, das für die Grundtablette zu verwenden ist, umfassen Hydroxypropylcellulose (HPC-L, Shin-Etsu Kagaku), Hydroxypropylmethylcellulose (Metolose 60SH50, 65SH1500, Shin-Etsu Kagaku), Aminoacrylmethacrylat-Copolymer RS (Eudragit RS-PM, Higuchi Shokai), eine Emulsion von Ethylacrylat und Methylmethacrylat-Copolymer (Eudragit NE30D, Higuchi Shokai), Pullulan, Collagen, Kasein, Agar, Gummi arabicum, Natriumcarboxymethylcellulose (Cellogen F, Daiichi Kogyo Seiyaku) und Methylcellulose, welche in Kombination verwendet werden können. Obwohl die Menge des Geliermittels in Abhängigkeit von den Eigenschaften des anzuwendenden pharmazeutisch aktiven Bestandteils, der Art des einzusetzenden Geliermittels und anderer zu kombinierender Additive variiert, liegt es gewöhnlich mit einem Anteil von wenigstens 10 Gew.-%, vorzugsweise wenigstens 20 Gew.-% pro Grundtablette vor. Die Filmbeschichtungs-Zusammensetzung kann hergestellt werden, indem einer oder zwei der Substanzen Ethylcellulose (ETHOCEL 10, ETHOCEL 45, DOW CHEMICAL JAPAN LTD.) und Acetylcellulose in einem organischen Lösungsmittel mit einem Anteil von 0,5 - 10 Gew.-% gelöst werden. Beispiele

22.07.99

- 10 -

für das organische Lösungsmittel umfassen Aceton, Benzol, Toluol, Methylenchlorid, Chloroform, Ethylacetat und Alkohole wie Ethanol und Isopropylalkohol, welche in Kombination verwendet werden können, oder Wasser kann bis zu etwa 30 % zugegeben werden. Die zu bevorzugende Filmbeschichtungskomponente ist Ethylcellulose, und vom Gesichtspunkt der Sicherheit aus sind Ethanol, Methylenchlorid und Ethylacetat die zu bevorzugenden Lösungsmittel. Durch das Lösen einer Filmbeschichtungskomponente in einem organischen Lösungsmittel wird ein starker, in Wasser und Magensaft unlöslicher und gegenüber einer Verformung wie Quellen in Wasser und Verdauungssaft beständiger Film (der durch Wasser nicht leicht zerstört wird) formbar.

Ethylcellulose hat gemäß der Viskosität und dem Ethoxygruppengehalt ($-OC_2H_5$) im Cellulosemolekül verschiedene Grade, und gewöhnlich werden ETHOCEL 10 und ETHOCEL 45 verwendet. Ein Film, der aus Ethylcellulose gebildet wird, die in einem organischen Lösungsmittel gelöst ist, ist stark und elastisch. Im Fall von ETHOCEL 10 wird eine Filmbeschichtung gewöhnlich mit einer Konzentration von etwa 1 - 10 Gew.-% aufgetragen, und im Fall von ETHOCEL 45 wird sie mit einer noch geringeren Konzentration (etwa 0,5 - 8 %) aufgetragen.

Ein wasserlösliches Film-Grundmaterial wie Polyethylenglycol (Polyethylenglycol 6000), Hydroxypropylmethylcellulose und Hydroxypropylcellulose; ein magensaftresistentes Beschichtungsmittel wie Polyvinylacetal-diethylaminoacetat (AEA, Sankyo) und Aminoalkylmethacrylat-Copolymer E; permeable, quellbare Polymere wie Aminoalkylmethacrylat-Copolymer RS; Pulver, die gewöhnlich zum Beschichten verwendet werden, wie kristalline Cellulose, leichtes Kieselsäureanhydrid, Carmellose-natrium, ausgefälltes Calciumcarbonat, Talk, Calciumstearat und Magnesiumstearat, und andere Beschichtungsadditive können gegebenenfalls in Kombination in Abhängigkeit von den Eigen-

22.07.99

- 11 -

schaften der Tablette und den Eigenschaften des in der Tablette enthaltenen pharmazeutisch aktiven Bestandteils verwendet werden. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß Ethylcellulose und Acetylcellulose, die die Hauptbestandteile darstellen, in einer Menge verwendet werden müssen, die keine deutliche Erhöhung der Quellbarkeit, Dehnbarkeit, Permeabilität und dergleichen des aufgetragenen Films bewirkt, nämlich in einer Menge, die die Eigenschaften des Films nicht beeinträchtigt, vorzugsweise 50 Gew.-%.

Die Tablette der vorliegenden Erfindung mit verzögerter Freisetzung wird hergestellt, indem ein wasserquellfähiges Geliermittel, ein pharmazeutisch aktiver Bestandteil und bei Bedarf Additive für Präparate vermischt werden, eine Grundtablette durch ein Naßverfahren oder ein Trockenverfahren hergestellt wird und die Grundtablette mit einer Filmbeschichtungs-Zusammensetzung beschichtet wird, die durch das Lösen von Ethylcellulose und/oder Acetylcellulose (Grundkomponenten) in einem organischen Lösungsmittel hergestellt wird.

Die Filmbeschichtungs-Zusammensetzung wird gewöhnlich mittels des üblicherweise eingesetzten Dragierkessel-Verfahrens auf die Tablette der vorliegenden Erfindung aufgetragen, was vorzugsweise durch automatisches oder mechanisches Sprühen erfolgt.

Die Dicke des Films ist ein wesentlicher Faktor für die Tablette der vorliegenden Erfindung. Ein zu dünner Film ist spröde und schält sich leicht ab, so daß die Regelung der anfänglichen Auflösung erschwert wird und das erwünschte Quellen nicht erreicht werden kann. Ein zu dicker Film ergibt andererseits dahingehend Probleme, daß die Semipermeabilität des Films verschlechtert wird, eine längere Verzögerungsdauer der anfänglichen Auflösung zu einer schlechten verzögerten Freisetzung führt und das erwünschte Quellen durch ein schwie-

22.07.99

- 12 -

riges Aufreißen des Films an der Seite behindert wird. Die Dicke des Films kann leicht gemessen werden, indem die Dicke der Tablette vor dem Filmauftrag und nach dem Filmauftrag gemessen wird, was mit einem manuell funktionierenden oder einem automatischen Dickenleser erfolgen kann.

Die Tablette mit verzögerter Freisetzung der vorliegenden Erfindung enthält vorzugsweise eine Filmbeschichtungs-Zusammensetzung in einem Anteil von 0,5 - 15 Gew.-%, bezogen auf die Grundtablette, und weist an der Seite eine Filmdicke von 0,002 - 0,05 mm und an der Ober- und der Unterseite eine Filmdicke von 0,003 - 0,06 mm auf. Das Verhältnis der Filmdicke an der Seite zu der an der Ober- oder Unterseite beträgt 0,55 - 0,85, vorzugsweise 0,6 - 0,75.

Die Grundtablette der Tablette mit verzögerter Freisetzung der vorliegenden Erfindung kann gegebenenfalls, nicht zu reden von einem üblich verwendeten, die Auflösungsgeschwindigkeit einstellenden Mittel wie Polyethylenglycol, Stearinsäure und einem hydrierten Pflanzenöl, Trägermittel wie Lactose, Maisstärke und kristalline Cellulose, Gleitmittel wie Magnesiumstearat und Talk, Bindemittel wie Stärke, Saccharose, Gelatine, Gummi-arabicum-Pulver, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose und Polyvinylpyrrolidon, zerfallsfördernde Mittel wie Calciumcarboxymethylcellulose, Carboxymethylcellulose und niedrig substituierter Hydroxypropylcellulose, ein farbgebendes, geschmacksverbesserndes, adsorbierendes, konservierendes, benetzendes Mittel und ein Antistatik-Mittel enthalten.

Obwohl das Freisetzungsmuster des Medikaments im allgemeinen konstant ist, ohne vom pH-Wert abhängig zu sein, was durch die Auswahl eines geeigneten Geliermittels erreicht wird, können, wenn das Medikament an sich pH-Wert-abhängig ist, alle Proble-

22.07.99

- 13 -

me in dieser Hinsicht durch die Zugabe einer organischen Säure wie Fumarsäure oder Citronensäure gelöst werden.

Die Technik der vorliegenden Erfindung ermöglicht durch die Verwendung eines ausgewählten Geliermittels und ausgewählter Additive, die für Präparate geeignet sind und zur Auflösungseigenschaft beitragen, die Herstellung einer Tablette mit einer optionalen Auflösungsgeschwindigkeit unabhängig davon, ob der pharmazeutisch aktive Hauptbestandteil wasserlöslich oder geringfügig wasserlöslich ist, und kann für verschiedene pharmazeutisch aktive Bestandteile mit diversifizierten Wirkungsfeldern verwendet werden. Weil die Tablette mit verzögerter Freisetzung der vorliegenden Erfindung auf die verzögerte Freisetzung eines Medikaments nicht durch einen semipermeablen Film, sondern durch eine auf geeignete Weise erfolgende Einstellung der Zerfalls- und Auflösungsgeschwindigkeit von der Seite der gelierten Außenschicht her abzielt, ist die Anzahl der pharmazeutisch aktiven Bestandteile nicht eingeschränkt, was die Einbeziehung vieler Arten von Bestandteilen ermöglicht.

Bei dem pharmazeutisch aktiven Bestandteil, auf den die Herstellung der vorliegenden Erfindung angewandt werden kann, kann es sich um jeden beliebigen handeln, soweit er dem Patienten durch eine langsame Freisetzung von Nutzen ist, und wird - ohne darauf beschränkt zu sein - durch Phenylpropanolaminhydrochlorid, Ethenzamid, Cloperastinhydrochlorid, Diphenhydraminhydrochlorid, Procainamidhydrochlorid, Ephedrinhydrochlorid, Meclofenamatnatrium, Meclofenoxathydrochlorid, Theophyllin, Coffein, Chlorphenylaminmaleat, Sulfanilamid, Sulfisoxazol, Sulfadiazin, Molsidomin, Valproatnatrium, Aspirin, Trepibuton, Idebenon, Ketoprofen, Cyclandelat, Enalapril, Amitriptylinhydrochlorid, Cyproheptadin, Cyclobenzoprin, Timolol, Propranololhydrochlorid, Betaxolol, Diflunisal, Ibuprofen, Norfloxacin, Aluminiumtrisilicat, Aluminiumhydroxid,

22.07.99

- 14 -

Cimetidin, Phenylbutazon, Indometacin, Naproxen, Flurbiprofen, Diclofenac, Dexamethason, Prednisolon, Glyceryltrinitrat, Isosorbiddinitrat, Pentaerythrittetranitrat, Naftidrofuryloxa-
lat, Cyclandelat, Nicotinsäure, Erythromycinstearat, Cefale-
xin, Nalidixinsäure, Tetracyclinhydrochlorid, Ampicillin, Flucloxacillinnatrium, Hexaminmandelat, Hexaminhippurat, Fludiazepam, Diazepam, Doxepin, Thioridazin, Trifluoperazin, Fluphenazin, Piperothiazin, Maprotilinhydrochlorid, Imipramin, Desipramin, Lithiumcarbonat, Lithiumsulfat, Methylphenidat, Isoproterenol, Amphetaminsulfat, Amphetaminhydrochlorid, Chlorpheniramin, Profenamin, Difenidol, Bisacodyl, Magnesium-
hydroxid, Natriumdioctylsulfosuccinat, Phenylpropanolamin, Ephedrin, α -Tocopherol, Thiamin, Pyridoxin, Ascorbinsäure, Propanthelinbromid, Metoclopramid, Diphenoxylat, Suloctidilum, Naftidrofuryloxalat, Co-Dergocrinmesylat, Diltiazem, Ver-
apamil, Disopyramid, Pretiumtosylat, Chinidinsulfat, Chini-
dingluconat, Procainamid, Kanetydinsulfat, Methyldopa, Oxprenololhydrochlorid, Captopril, Hydralazin, Ergotamin, Protaminsulfat, ϵ -Aminocapronsäure, Acetaminophen, Acetylsalicylsäure, Oxycodein, Morphin, Heroin, Nalbuphin, Butorphanoltartrat, Pentazocin, Cyclazacin, Pethidinhydro-
chlorid, Piprenorphin, Scopolamin, Mefenamsäure, Dichloralfen-
azon, Nitrazepam, Temazepam, Chlorpromazin, Promethazinteo-
clat, Natriumvalproat, Phenytoin, Dantrolennatrium, Diapénase, Glucagon, Tolbutamid, Insulin, Thyroxin, Triiodthyronin, Propylthiouracil, Furosemid, Chlortalidon, Hydrochlorthiazid, Spironolacton, Triamteren, Phentermin, Diethylpropionhydro-
chlorid, Fenfluraminhydrochlorid, Calciumgluconat, Eisen(II)-
sulfat, Aminophyllin, Oxyprenalinsulfat, Terbutalinsulfat, Salbutamol, Carbocistein, Guaifenesin, Noscapin, Codein-
phosphat, Codeinsulfat, Dihydrocodeintartrat, Dextromethorp-
han, Allopurinol, Probenecid, Sulfinpyrazon, Cetylpyridinium-
hydrochlorid, Thyrothricin, Chlorhexidin, Carbetapentancitrat, Nifedipin, Pindolol, Nicardipinhydrochlorid, Pentoxifyllin,

22.07.99

- 15 -

Cefaclor, Morphinsulfat, Pranoprofen, Papaverin etc. veranschaulicht.

Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine schnelle Freisetzung eines Medikaments unterdrückt, indem eine Filmbeschichtungs-Zusammensetzung, die durch das Auflösen von Ethylcellulose und/oder Acetylcellulose in einem organischen Lösungsmittel hergestellt wird, auf eine Grundtablette aufgetragen wird, wodurch eine anfängliche Sperrschicht aus einem starken Film gebildet wird, die in Wasser und Verdauungssaft unlöslich ist und nicht denaturiert. Weil der Film eine geringfügige Permeabilität aufweist, permeiert Wasser oder Verdauungssaft durch den Film in die Tablette, wodurch ein Quellen und Gelieren der Grundtablette und ein Auflösen des Medikaments bewirkt werden. Die Tablette quillt mit dem Fortschreiten des durch die Absorption von Wasser bewirkten Gelierens zu einem höheren Grad auf, bis sie schließlich an der Seite entzwei bricht, an der der Film am schwächsten ist. An diesem Punkt sieht die Tablette wie eine offene Muschel aus. Die Tablette der Erfindung geliert häufig zu einer Laternenform weiter. Das Medikament diffundiert oder löst sich unter Zerfall allmählich von der Seite, die als Folge der Gelierung der Tablette freiliegt, oder es wird mit konstanter Geschwindigkeit durch die Wandung der gequollenen, in Fig. 2(1) und (2) dargestellten Seite freigesetzt. Die Freisetzung eines pharmazeutisch aktiven Bestandteils von der in eine spezielle Form gequollenen Tablette dauert unabhängig davon, ob das Quellen zu einer Laternenform oder einer Muschelform führt, an, bis eine Auflösung der nullten Ordnung von fast 100 % erreicht ist. Dies ist ein wichtiger Befund für die Formulierung von pharmazeutischen Präparaten.

Der Zeitraum vor der Initiierung der Auflösung (Verzögerungsdauer) und dem Einsetzen der Freisetzung des Medikaments in der Anfangsphase kann durch das Variieren der Dicke des Films geregelt werden.

Präparate mit verzögerter Freisetzung werden oft so entworfen, daß der Teil mit schneller Freisetzung sich zuerst löst und der Teil mit verzögerter Freisetzung sich dann allmählich herauslöst. Die Tablette der vorliegenden Erfindung kann auch als Kerntablette verwendet werden, auf die ein pharmazeutisch aktiver Bestandteil als Teil mit schneller Freisetzung aufgetragen wird, und sie kann leicht als filmbeschichtete Tabletten, mit Zucker beschichtete Tabletten, kompressionsbeschichtete Tabletten (trockenbeschichteten Tabletten) und so weiter hergestellt werden, wodurch eine ideale Tablette mit verzögerter Freisetzung erhalten wird, die zur Freisetzung nullter Ordnung des pharmazeutisch aktiven Bestandteils aus dem Teil mit verzögerter Freisetzung in der Lage ist.

Die Freisetzung nullter Ordnung des pharmazeutisch aktiven Bestandteils der Tablette der vorliegenden Erfindung wird wie folgt erläutert.

Die herkömmliche quellbare Tablette mit verzögerter Freisetzung quillt gemäß der Darstellung in Fig. 3 zu einer Kugel auf und wird allmählich kleiner, wobei sie ihre Form beibehält. Unter der Annahme, daß die Tablette der vorliegenden Erfindung mit verzögerter Freisetzung sich in etwa gemäß der Darstellung in Fig. 4 auflöst und zerfällt und die Tablette der vorliegenden Erfindung und die herkömmliche quellbare Tablette mit verzögerter Freisetzung auf dasselbe Volumen aufquellen, ändert sich die Oberfläche einer jeden Tablette bei abnehmendem Volumen auf die in Fig. 5 dargestellte Weise, wobei a eine Tablette der vorliegenden Erfindung darstellt, die wie eine Laterne aufgequollen ist, und b eine herkömmliche Tablette darstellt, die wie eine Kugel aufgequollen ist. Wie aus Fig. 5 hervorgeht, ist die durch das Quellen der Tablette verursachte Änderung der Oberfläche und das Auflösen des pharmazeutisch aktiven Bestandteils daraus bei der Tablette der vorliegenden Erfindung viel kleiner (Fig. 5, a). Als Folge

22.07.99

- 17 -

wird der pharmazeutisch aktive Bestandteil aus der Tablette, die der Quellart der vorliegenden Erfindung folgt, in Form eines Typs der nullten Ordnung freigesetzt. Es ist unbestreitbar, daß die Auflösung im Laufe der Zeit durch den Film hindurch erfolgt, diese ist aber vernachlässigbar klein und hat auf das Gesamt-Auflösungsmuster keinen großen Einfluß. Dasselbe kann von der Tablette gesagt werden, die in Form einer Muschel aufquillt.

Obwohl bisher viele Gelierpräparate entwickelt wurden, gibt es kein Präparat wie das der Erfindung entsprechende, wobei eine Tablette mit einem Film beschichtet ist, der durch das Auflösen von Ethylcellulose und/oder Acetylcellulose in einem organischen Lösungsmittel hergestellt wird und keine Semipermeabilität aufweist, wodurch ein spezielles Quellen (in eine Laternenform oder Muschelform) und ein spezielles Zerfallen oder Auflösen erreicht wird. Gemäß der vorliegenden Erfindung wird eine ideale Tablette mit verzögerter Freisetzung mit einer geringeren zeitabhängigen Abnahme der Auflösungsoberfläche des Medikaments und ohne eine Änderung des Gradienten der Konzentration des Medikaments in der Tablette verfügbar gemacht mit der Auswirkung, daß eine Freisetzung der nullten Ordnung des intern vorhandenen pharmazeutisch aktiven Bestandteils von bis zu 100 % erreicht werden kann.

Darüber hinaus kann die Tablette der vorliegenden Erfindung mit verzögerter Freisetzung die Auflösung der nullten Ordnung unabhängig davon erreichen, ob der pharmazeutisch aktive Bestandteil wasserlöslich oder geringfügig wasserlöslich ist, und sie kann für Mischungen davon verwendet werden, was ein signifikantes Merkmal der Erfindung ist.

Weiterhin ist die Tablette extrem vorteilhaft, weil sie für einen langen Zeitraum im Magen verbleibt aus dem Grund, daß die Tablette Wasser absorbiert und in eine spezielle Form

22.07.99

- 18 -

einer Laterne oder einer Muschel aufquillt, nachdem sie an der Seite aufbricht, und daß die Tablette als solche selbst geliert, wodurch sie schwimmfähig wird. Alternativ ist die Tablette sehr charakteristisch, weil sie als Tablette mit verzögerter Freisetzung viele signifikante, günstige Aspekte wie eine Auflösung der nullten Ordnung und eines verlängerten Zeitraums vor ihrer Abführung aus dem Magen aufweist.

Die Tablette der vorliegenden Erfindung mit verzögerter Freisetzung kann leicht hergestellt werden, und zu ihrer Herstellung ist keine Spezialapparatur erforderlich, was ebenfalls vorteilhaft ist, und sie ist als Tablette mit verzögerter Freisetzung ideal.

Die vorliegende Erfindung wird ausführlich anhand von Beispielen erläutert, auf die die Erfindung nicht beschränkt ist.

Beispiel 1

Tablette (pro Tablette)	
[Grundtablette]	
Phenylpropanolaminhydrochlorid	37,5 mg
Metolose 60SH4000	181,6 mg
Magnesiumstearat	0,9 mg
Zwischensumme	220,0 mg
[Film]	
ETHOCEL 10	5,0 mg
Polyethylenglycol 6000	0,5 mg
Zwischensumme	5,5 mg
Summe	225,5 mg

Zu Phenylpropanolaminhydrochlorid (187,5 g), das durch ein Sieb von 80 mesh gesiebt wurde, wurden Metolose 60SH4000 (907,5 g) und Magnesiumstearat (4,5 g) gegeben, und die Mi-

22.07.99

- 19 -

schung wurde gründlich gemischt. Die Mischung wurde mittels eines kontinuierlichen Kompressors, der mit einem 6,5-R-Stößel mit einem Durchmesser von 8 mm ausgestattet war, unter einem Hauptdruck von 1 t direkt durch Komprimieren zu Tabletten geformt, die jeweils 220 mg wogen. Dann wurden die erhaltenen Grundtabletten (1 kg) in einen Dragierkessel (Freund Industry) gefüllt, und eine Lösung von ETHOCEL 10 (90 g) und Polyethylenglycol 6000 (10 g) in einer Mischung (2000 ml) von Wasser-Ethanol (1:9) wurde darauf gesprüht, gefolgt vom Trocknen, wodurch filmbeschichtete Tabletten erhalten wurden.

Als Vergleichsbeispiele wurde dieselbe Grundtablette wie bei der Tablette der vorliegenden Erfindung verwendet, auf die jedoch ein Beschichtungsfilm (Eudragit RS-PM) aufgetragen wurde, der eine wasserquellfähige Verformung in eine Kugel (Vergleichsbeispiel A) ermöglichte, und es wurde eine herkömmliche Tablette mit verzögerter Freisetzung vom nicht quellfähigen Typ mit einem semipermeablen Film (Vergleichsbeispiel B) hergestellt.

Vergleichsbeispiel A

Tablette (pro Tablette)	
[Grundtablette]	
Phenylpropanolaminhydrochlorid	37,5 mg
Metolose 60SH4000	181,6 mg
Magnesiumstearat	0,9 mg
Zwischensumme	220,0 mg
[Film]	
Eudragit RS-PM	7,0 mg
Zwischensumme	7,0 mg
Summe	227,0 mg

22.07.99

- 20 -

Vergleichsbeispiel B

Tablette (pro Tablette)	
[Grundtablette]	
Phenylpropanolaminhydrochlorid	37,5 mg
Calciumcitrat	137,6 mg
Lactose	44,0 mg
Magnesiumstearat	0,9 mg
Zwischensumme	220,0 mg
[Film]	
ETHOCEL 10	13,0 mg
Polyethylenglycol 6000	9,0 mg
Zwischensumme	22,0 mg
Summe	242,0 mg

Der Auflösungs-test wurde mit diesen filmbeschichteten Tabletten mittels einer Testvorrichtung gemäß dem Auflösungs-Testverfahren (Schaufelmethode) der japanischen Pharmakopöe, 11. Auflage, in gereinigtem Wasser (900 ml) bei 37 °C und einer Schaufeldrehzahl von 100 U./min durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Fig. 6 dargestellt. Das wasserlösliche Phenylpropanolaminhydrochlorid zeigte bei der Tablette der vorliegenden Erfindung im Vergleich zu den Tabletten der Vergleichsbeispiele A und B klar eine Auflösung der nullten Ordnung.

22.07.99

- 21 -:

Beispiel 2

Tablette (pro Tablette)	
[Grundtablette]	
Phenylpropanolaminhydrochlorid	37,5 mg
Metolose 60SH50	45,3 mg
Cellogen F	45,3 mg
Lactose	88,0 mg
Talk	3,0 mg
Magnesiumstearat	0,9 mg
Zwischensumme	220,0 mg
[Film]	
ETHOCEL 10	15,0 mg
Polyethylenglycol 6000	7,0 mg
Zwischensumme	22,0 mg
Summe	242,0 mg

Zu Phenylpropanolaminhydrochlorid (187,5 g), das durch ein Sieb von 80 mesh gesiebt wurde, wurden Metolose 60SH50 (226,5 g), Cellogen F (226,5 g), Lactose (440 g), Talk (15 g) und Magnesiumstearat (4,5 g) gegeben, und die Mischung wurde gründlich gemischt. Die Mischung wurde mittels eines kontinuierlichen Kompressors, der mit einem 6,5-R-Stößel mit einem Durchmesser von 8 mm ausgestattet war, unter einem Hauptdruck von 1 t direkt durch Komprimieren zu Tabletten geformt, die jeweils 220 mg wogen. Dann wurden die erhaltenen Grundtabletten (1 kg) in einen Dragierkessel (Freund Industry) gefüllt, und eine Lösung von ETHOCEL 10 (90 g) und Polyethylenglycol 6000 (42 g) in einer Mischung (2600 ml) von Wasser-Ethanol (1:9) wurde darauf gesprüht, gefolgt vom Trocknen, wodurch filmbeschichtete Tabletten erhalten wurden.

22.07.99

- 22 -

Der Auflösungs-test mit diesen filmbeschichteten Tabletten wurde mittels einer Testvorrichtung gemäß dem Auflösungs-Testverfahren (Schaufelmethode) der japanischen Pharmakopöe, 11. Auflage, in drei Arten von Auflösungs-Testlösungen (jeweils 900 ml), Wasser von 37 °C, der 1. Flüssigkeit (pH-Wert 1,2) und der 2. Flüssigkeit (pH-Wert 6,8) und einer Schau-feldrehzahl von 100 U./min durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Fig. 7 dargestellt. Das Phenylpropanolaminhydrochlorid zeigte in jeder Lösung klar eine Auflösung der nullten Ord-nung, und zwischen den jeweiligen Testlösungen wurde kein signifikanter Unterschied gefunden.

Beispiel 3

Tablette (pro Tablette)	
[Grundtablette]	
Acetaminophenon	37,5 mg
Metolose 60SH50	45,3 mg
Cellogen F	45,3 mg
Lactose	88,0 mg
Talk	3,0 mg
Magnesiumstearat	0,9 mg
Zwischensumme	220,0 mg
[Film]	
ETHOCEL 10	15,0 mg
Polyethylenglycol 6000	7,0 mg
Zwischensumme	22,0 mg
Summe	242,0 mg

Der Auflösungs-test wurde mit Wasser von 37 °C mit derselben Produktionsmethode und derselben Auflösungs-Testmethode wie in Beispiel 1 durchgeführt. Dieses Beispiel betrifft die Anwendung auf einen geringfügig wasserlöslichen, pharmazeu-

22.07.99

- 23 -

tisch aktiven Bestandteil. Wie in Fig. 8 dargestellt ist, zeigte Acetaminophen die Eigenschaft einer Auflösung der nullten Ordnung.

Beispiel 4

Tablette (pro Tablette)	
[Grundtablette]	
Ethenzamid	18,75 mg
Cloperastinchlorid	18,75 mg
Metolose 60SH50	45,3 mg
Cellogen F	45,3 mg
Lactose	88,0 mg
Talk	3,0 mg
Magnesiumstearat	0,9 mg
Zwischensumme	220,0 mg
[Film]	
ETHOCEL 10	15,0 mg
Polyethylenglycol 6000	7,0 mg
Zwischensumme	22,0 mg
Summe	242,0 mg

Der Auflösungstest wurde mit Wasser von 37 °C mit derselben Produktionsmethode und derselben Auflösungs-Testmethode wie in Beispiel 1 durchgeführt. Dieses Beispiel betrifft die Anwendung auf eine Mischung eines wasserlöslichen Medikaments und eines geringfügig wasserlöslichen Medikaments. Das wasserlösliche Cloperastinchlorid und das geringfügig wasserlösliche Ethenzamid zeigten beide fast dieselbe Eigenschaft der Auflösung der nullten Ordnung (Fig. 9).

22.07.99

- 24 -

Beispiel 5

Phenylpropanolaminhydrochlorid (187,5 g), Cellogen F (454 g), Lactose (454 g) und Magnesiumstearat (4,5 g) wurden abgewogen, gründlich vermischt und mittels eines kontinuierlichen Kompressors, der mit einem 6,5-R-Stößel mit einem Durchmesser von 8 mm ausgestattet war, unter einem Hauptdruck von 1 t direkt durch Komprimieren in Tabletten geformt, die jeweils 220 mg wogen. Dann wurden die erhaltenen Grundtabletten (1 kg) in einen Dragierkessel (Freund Industry) gefüllt, und eine Lösung von ETHOCEL 10 (90 g) und Polyethylenglycol 6000 (42 g) in einer Mischung (2600 ml) von Wasser-Ethanol (1:9) wurde darauf gesprüht, bis jede Tablette 225 mg wog, gefolgt vom Trocknen, wodurch filmbeschichtete Tabletten erhalten wurden. Die Herauslösung von Phenylpropanolaminhydrochlorid aus dieser Tablette wurde mittels der Methode von Beispiel 1 mit Wasser von 37 °C bestimmt. Das Phenylpropanolaminhydrochlorid zeigt eine fast vollständige Auflösung der nullten Ordnung (Fig. 10).

Beispiel 6

Phenylpropanolaminhydrochlorid (187,5 g) wurde durch ein Sieb von 80 mesh gesiebt, und Metolose 65SH1500 (757,5 g) wurde in einen Wirbelbett-Granulator gefüllt und granuliert, indem eine aus Eudragit NE30D - gereinigtem Wasser (1:1) bestehende Mischlösung als Bindemittel mit 10 ml/min in einer solchen Menge aufgesprüht wurde, daß Eudragit NE30D in einer Feststoffmenge von 150 g aufgetragen werden konnte, wobei Luft von 60 °C durchgeblasen wurde. Magnesiumstearat (5 g) wurde mit den so erhaltenen Körnern vermischt, und die Mischung wurde mittels eines kontinuierlichen Kompressors, der mit einem 6,5-R-Stößel mit einem Durchmesser von 8 mm ausgestattet war, unter einem Hauptdruck von 1 t direkt durch Komprimieren in Tabletten geformt, die jeweils 220 mg wogen. Dann wurden die erhaltenen Grundtabletten (1 kg) in einen Dragierkessel

22.07.99

- 25 -

(Freund Industry) gefüllt, und eine Lösung von Acetylcellulose (40 g) und AEA (40 g) in einer Mischung (1500 ml) von Methylenchlorid-Ethanol (9:1) wurde darauf gesprüht, bis jede Tablette 225 mg wog, gefolgt vom Trocknen, wodurch filmbeschichtete Tabletten erhalten wurden. Die Herauslösung von Phenylpropanolaminhydrochlorid aus dieser Tablette wurde mittels der Methode von Beispiel 1 mit der 1. Flüssigkeit (pH-Wert 1,2) und der 2. Flüssigkeit (pH-Wert 6,8) bei 37 °C bestimmt. Zwischen den beiden Lösungen wurde kein signifikanter Unterschied gefunden, und das Phenylpropanolaminhydrochlorid zeigte in den beiden Lösungen eine fast vollständige Auflösung der nullten Ordnung (Fig. 11).

Beispiel 7

Phenylpropanolaminhydrochlorid (187,5 g), Eudragit RS-PM (187,5 g), Metolose 60SH50 (195,5 g), Cellogren F (199,5 g), Lactose (330 g) und Magnesiumstearat (4 g) wurden abgewogen, gemischt und mittels eines kontinuierlichen Kompressors, der mit einem 6,5-R-Stößel mit einem Durchmesser von 8 mm ausgestattet war, unter einem Hauptdruck von 1 t direkt durch Komprimieren in Tabletten geformt, die jeweils 220 mg wogen. Dann wurden die erhaltenen Grundtabletten (1 kg) in einen Dragierkessel (Freund Industry) gefüllt, und eine Lösung von ETHOCEL 10 (60 g) in einer Mischung (1200 ml) von Wasser-Ethanol (1:9) wurde darauf gesprüht, bis jede Tablette 225 mg wog, gefolgt vom Trocknen, wodurch filmbeschichtete Tabletten erhalten wurden. Die Herauslösung von Phenylpropanolaminhydrochlorid aus dieser Tablette wurde mittels der Methode von Beispiel 1 unter Verwendung der 1. Flüssigkeit (pH-Wert 1,2) und der 2. Flüssigkeit (pH-Wert 6,8) bei 37 °C bestimmt. Zwischen den beiden Lösungen wurde kein signifikanter Unterschied gefunden, und das Phenylpropanolaminhydrochlorid zeigte in den beiden Lösungen eine fast vollständige Auflösung der nullten Ordnung (Fig. 12).

22.07.99

- 26 -

Beispiel 8

Phenylpropanolaminhydrochlorid (300 g), Metolose 60SH50 (569,6 g) und Polyethylenglycol 6000 (224 g) wurden abgewogen und gemischt. Dazu wurde eine Lösung von HPC-L-Ethanol (5 % (w/v), 448 ml) gegeben, und die Mischung wurde geknetet, granuliert und getrocknet. Dazu wurde Magnesiumstearat (4 g) gegeben, und die Mischung wurde mittels eines kontinuierlichen Kompressors, der mit einem 4,5-R-Stößel mit einem Durchmesser von 6 mm ausgestattet war, durch Komprimieren in Tabletten geformt, die jeweils 70 mg wogen. Dann wurden die erhaltenen Tabletten (800 g) in einen Dragierkessel (Freund Industry) gefüllt, und eine Lösung von ETHOCEL 10 (105 g) und Polyethylenglycol (45 g) in Ethanol (3000 ml) wurde darauf gesprüht, bis jede Tablette 80 mg wog, gefolgt vom Trocknen, wodurch Kerntabletten erhalten wurden.

Getrennt davon wurden Phenylpropanolaminhydrochlorid (100 g), Lactose (2272 g), Maisstärke (800 g) und Avicel PH-101 (960 g) gewogen und gemischt. Eine wässrige Lösung von HPC-L (5 % (w/v), 1200 ml) wurde dazugegeben, und die Mischung wurde geknetet, granuliert und getrocknet. Dazu wurden Avicel PH-101 (960 g) und Magnesiumstearat (25,6 g) gegeben, wodurch ein Pulver für die äußere Schicht erhalten wurde.

Mittels der zuvor erwähnten Kerntabletten und des Pulvers für die äußere Schicht wurden trockenbeschichtete Tabletten hergestellt, die jeweils 403,6 mg wogen. Die Herauslösung von Phenylpropanolaminhydrochlorid aus dieser Tablette wurde mittels der Methode von Beispiel 1 bestimmt, wobei Wasser von 37 °C verwendet wurde. Es wurde gefunden, daß der Teil mit schneller Freisetzung innerhalb von 10 min vollständig aufgelöst war, wonach der Teil mit verzögerter Freisetzung in einem Zeitraum von 7 h eine fast vollständige Auflösung der nullten Ordnung zeigte (Fig. 13).

22.07.99

- 27 -

Beispiel 9

Pranoprofen (150,0 g), Metolose 60SH50 (124,0 g), Maisstärke (62,0 g), Lactose (62,0 g) und Magnesiumstearat (1 g) wurden gewogen und gemischt. Die Mischung wurde mittels eines kontinuierlichen Kompressors, der mit einem 6,5-R-Stößel mit einem Durchmesser von 8 mm ausgestattet war, direkt durch Komprimieren in Tabletten geformt, die jeweils 200 mg wogen. Dann wurden die erhaltenen Grundtabletten (1 kg) in einen Dragierkessel (Freund Industry) gefüllt, und eine Lösung von ETHOCEL 10 (60 g) und Polyethylenglycol 6000 (40 g) in einer Mischung (2000 ml) von Wasser-Ethanol (1:9) wurde darauf gesprüht, bis jede Tablette 210 mg wog, gefolgt vom Trocknen, wodurch filmbeschichtete Tabletten erhalten wurden. Die Herauslösung von Pranoprofen aus dieser Tablette wurde mittels der Methode von Beispiel 1 unter Verwendung der 1. Flüssigkeit (pH-Wert 1,2) bei 37 °C bestimmt. In einem Zeitraum von 20 h wurde eine fast vollständige Auflösung der nullten Ordnung gefunden (Fig. 14).

Beispiel 10

Pranoprofen (787,5 g), Metolose 60SH50 (775,5 g) und Metolose 65SH4000 (100 g) wurden gemischt und granuliert, wobei eine Lösung von HPC-L (25 g) in Ethanol (1200 ml) verwendet wurde. Die Körner wurden 2 h lang bei 60 °C stehen gelassen, bis sie trocken waren. Nach dem Trocknen wurden die Körner durch ein Sieb mit 24 mesh gesiebt und mit Magnesiumstearat (12 g) vermischt. Die Mischung wurde mittels eines kontinuierlichen Kompressors, der mit einem 8,5-R-Stößel mit einem Durchmesser von 7,5 mm ausgestattet war, unter einem Hauptdruck von 1,5 t direkt durch Komprimieren in Tabletten geformt, die jeweils 170 mg wogen. Dann wurden die erhaltenen Grundtabletten (1 kg) in einen Dragierkessel (Freund Industry) gefüllt, und eine Lösung von ETHOCEL 10 (5,3 g), Polyethylenglycol 4000 (1,3 g), Aerosil (1,3 g) und Avicel PH-F 20 (2,7 g) in einer Mischung

22.07.99

- 28 -

(200 ml) von Wasser-Ethanol (1:24) wurde darauf gesprüht und trocknen gelassen, wodurch filmbeschichtete Tabletten erhalten wurden. Die Dicke des Films betrug an der Seite etwa 0,004 mm. Die Herauslösung von Pranoprofen aus dieser Tablette wurde mittels der Methode von Beispiel 1 unter Verwendung der 1. Flüssigkeit (pH-Wert 1,2) bei 37 °C bestimmt. In einem Zeitraum von 12 h wurde eine fast vollständige Auflösung der nullten Ordnung gefunden (Fig. 15).

Die Dicke der in den Beispielen 1 bis 9 erhaltenen Filme ist wie folgt.

	Ober- und Unterseite	Seitenfläche
Beispiel 1	Etwa 0,011 mm	Etwa 0,008 mm
Beispiel 2	Etwa 0,036 mm	Etwa 0,025 mm
Beispiel 3	Etwa 0,032 mm	Etwa 0,022 mm
Beispiel 4	Etwa 0,035 mm	Etwa 0,024 mm
Beispiel 5	Etwa 0,010 mm	Etwa 0,007 mm
Beispiel 6	Etwa 0,009 mm	Etwa 0,006 mm
Beispiel 7	Etwa 0,010 mm	Etwa 0,007 mm
Beispiel 8	Etwa 0,038 mm	Etwa 0,030 mm
Beispiel 9	Etwa 0,019 mm	Etwa 0,015 mm

22.07.99

- 29 -

Anmeldungs-Nr. 92 920 918.7

UB

Veröffentlichungs-Nr. 0 664 118

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Tablette mit verzögerter Freisetzung mit einer Auflösung der nullten Ordnung, umfassend eine Grundtablette aus einem wasserquellfähigen Geliermittel mit einem Anteil von nicht weniger als 20 Gew.-% pro Grundtablette und einem pharmazeutisch aktiven, in dem Geliermittel homogen dispergierten Bestandteil, wobei die Grundtablette mit einer Filmbeschichtungs-Zusammensetzung beschichtet ist, die durch das Lösen wenigstens eines Elements, ausgewählt aus der aus Ethylcellulose und Acetylcellulose bestehenden Gruppe, als Hauptkomponente in einem organischen Lösungsmittel hergestellt wird, wobei die Filmbeschichtungs-Zusammensetzung in einem Anteil von 0,5 - 15 Gew.-%, bezogen auf die Grundtablette, verwendet wird, die Dicke des Films an der Seite 0,002 - 0,05 mm und an der Ober- oder Unterseite 0,003 - 0,06 mm beträgt und das Verhältnis von der Filmdicke an der Seite zur der an oder Ober- oder Unterseite 0,55 - 0,85 beträgt.
2. Tablette mit verzögerter Freisetzung mit einer Auflösung der nullten Ordnung, umfassend eine Grundtablette aus einem wasserquellfähigen Geliermittel mit einem Anteil von nicht weniger als 20 Gew.-% pro Grundtablette und einem pharmazeutisch aktiven, in dem Geliermittel homogen dispergierten Bestandteil, wobei die Grundtablette mit einer Filmbeschichtungs-Zusammensetzung beschichtet ist, die durch das Lösen wenigstens eines Elements, ausgewählt aus der aus Ethylcellulose und Acetylcellulose bestehen-

22.07.99

- 30 -

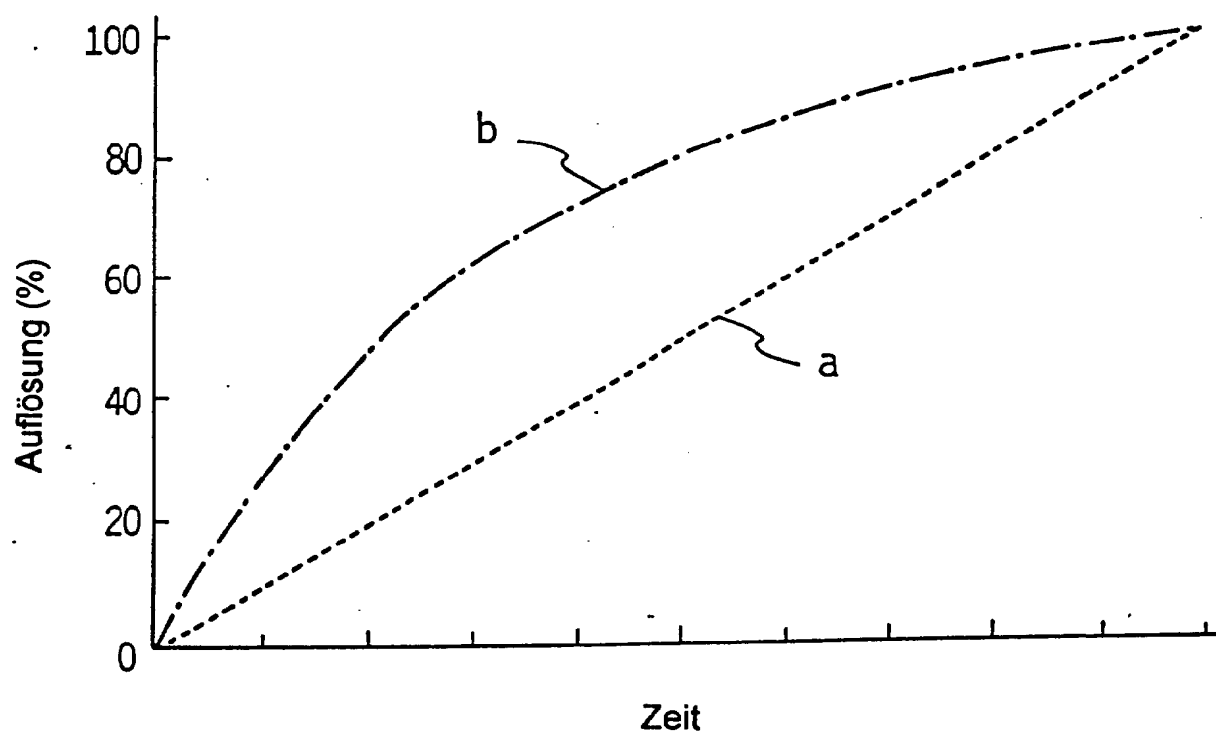
den Gruppe, und Polyethylenglycol in einem organischen Lösungsmittel hergestellt wird, wobei die Filmbeschichtungs-Zusammensetzung in einem Anteil von 0,5 - 15 Gew.-%, bezogen auf die Grundtablette, verwendet wird, die Dicke des Films an der Seite 0,002 - 0,05 mm und an der Ober- oder Unterseite 0,003 - 0,06 mm beträgt und das Verhältnis von der Filmdicke an der Seite zur der an der Ober- oder Unterseite 0,55 - 0,85 beträgt.

3. Tablette mit verzögerter Freisetzung mit einer Auflösung der nullten Ordnung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei der pharmazeutisch aktive Bestandteil ein oder zwei Elemente ist, das/die aus der aus Phenylpropanolaminhydrochlorid, Acetaminophen, Ethenzamid, Cloperastinhydrochlorid und Pranoprofen ausgewählten Gruppe ausgewählt ist/sind.

0664 118

22.07.99

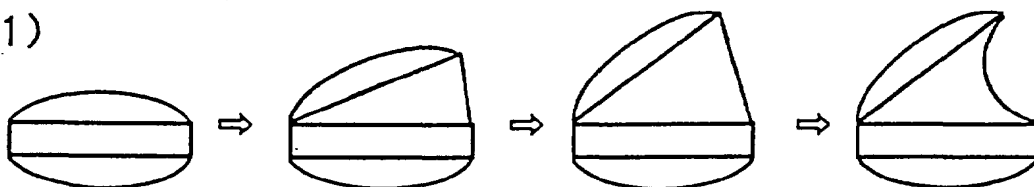
FIG. 1



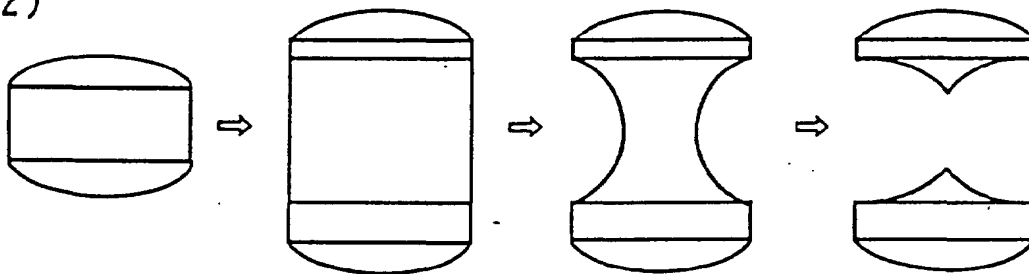
22.07.99

F I G. 2

(1)

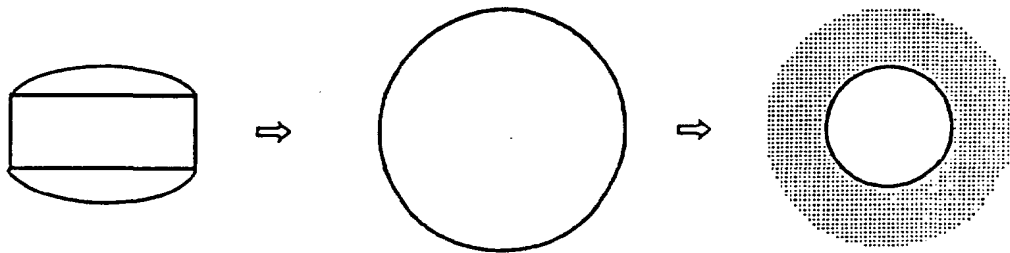


(2)

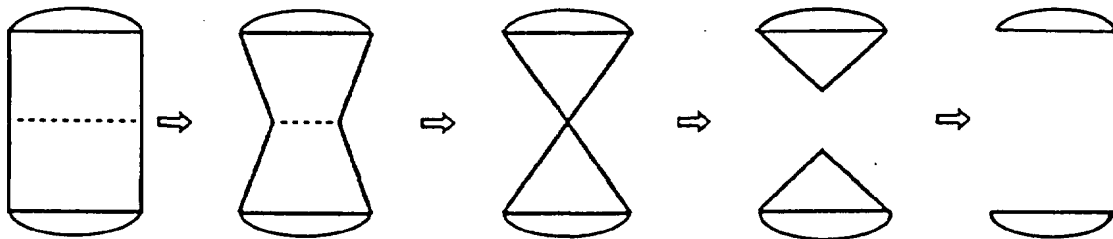


22.07.99

F I G . 3

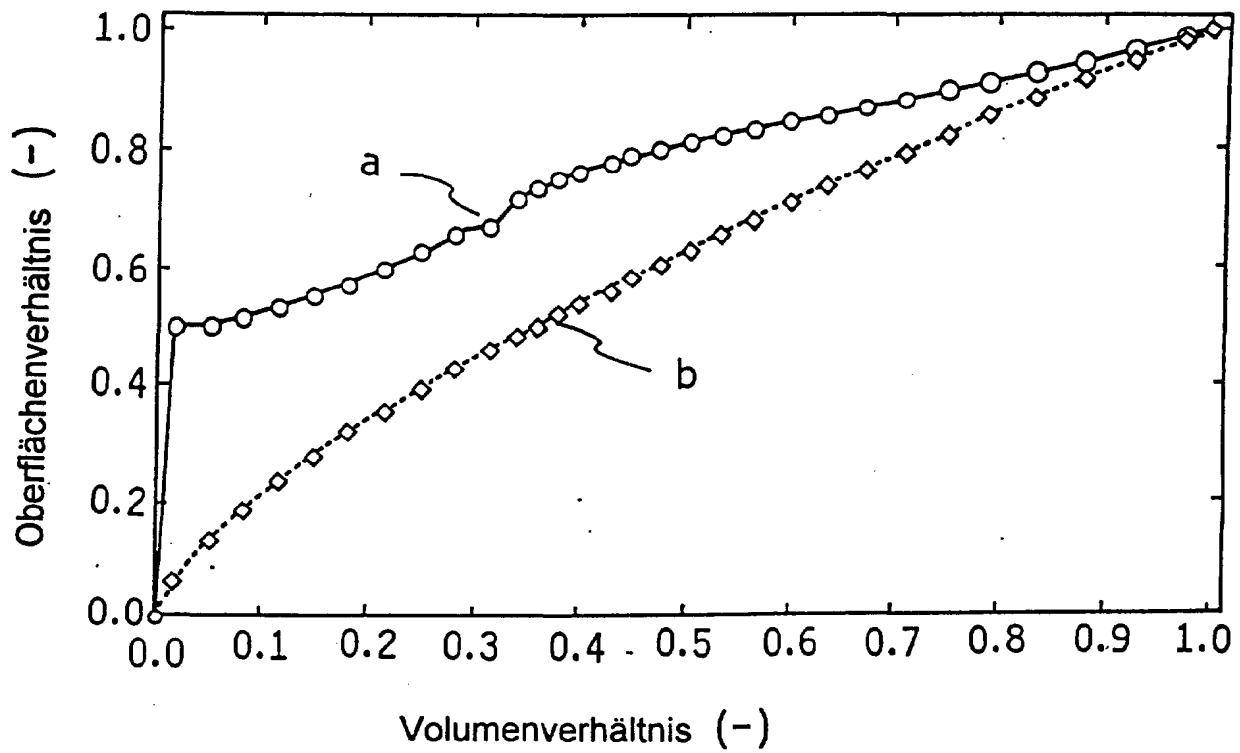


F I G . 4



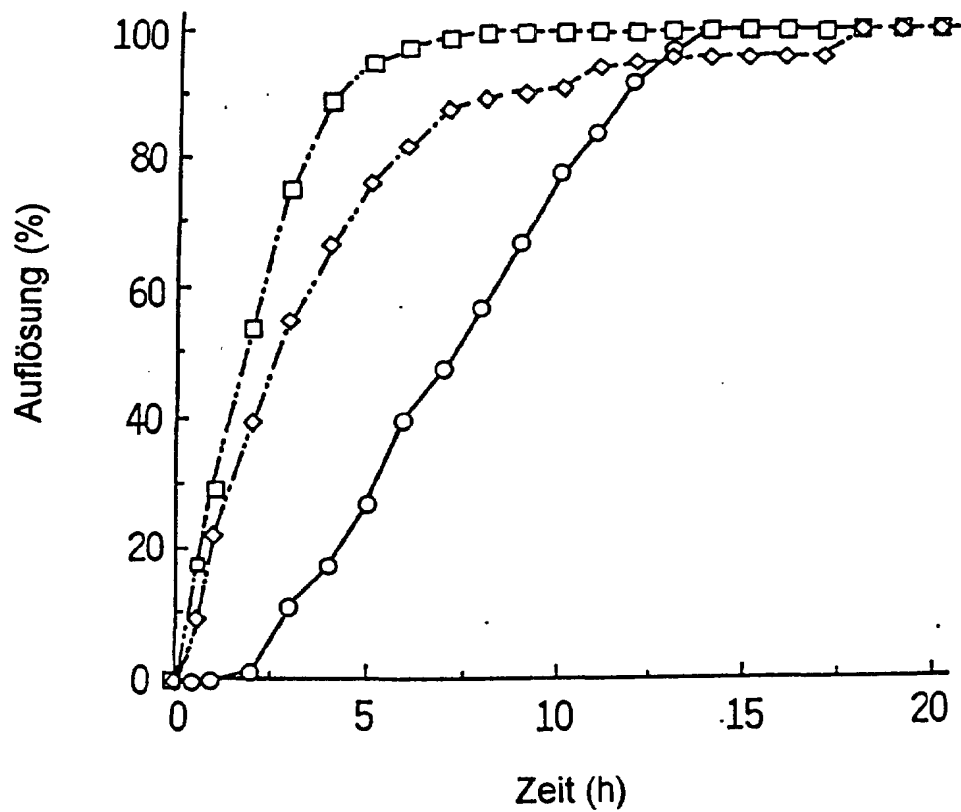
22.07.99

FIG. 5



22.07.99

F I G. 6

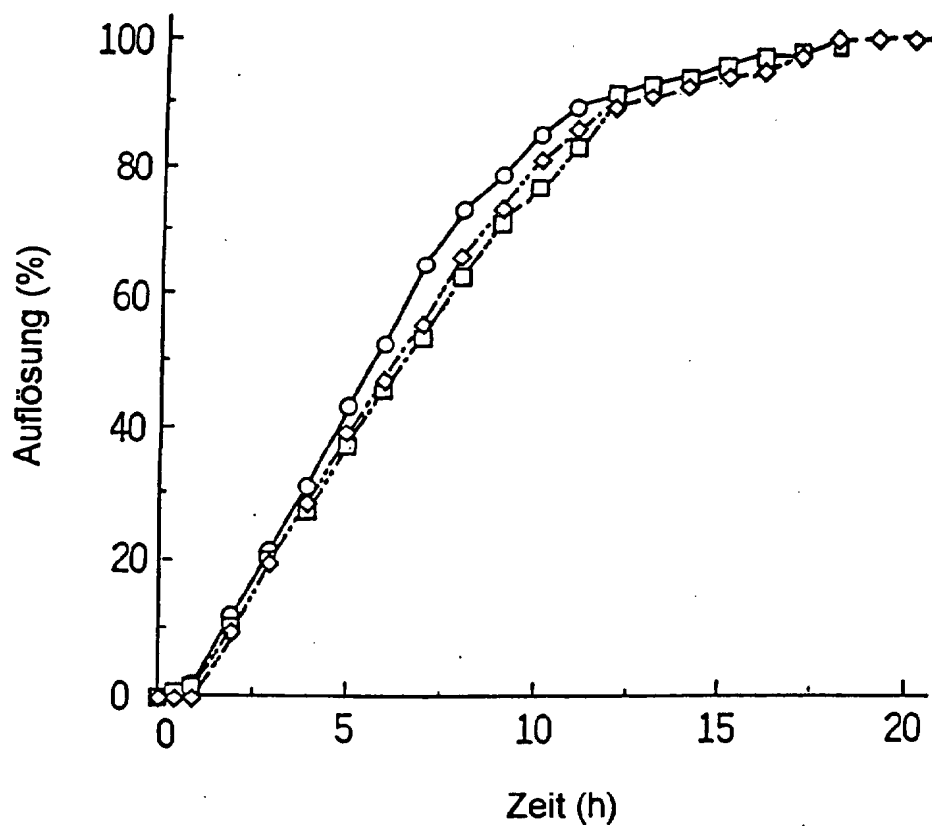


- Beispiel 1
- - - □ - - - Vergleichsbeispiel A
- . . . ◇ . . . Vergleichsbeispiel B

22.07.99

17.11.99

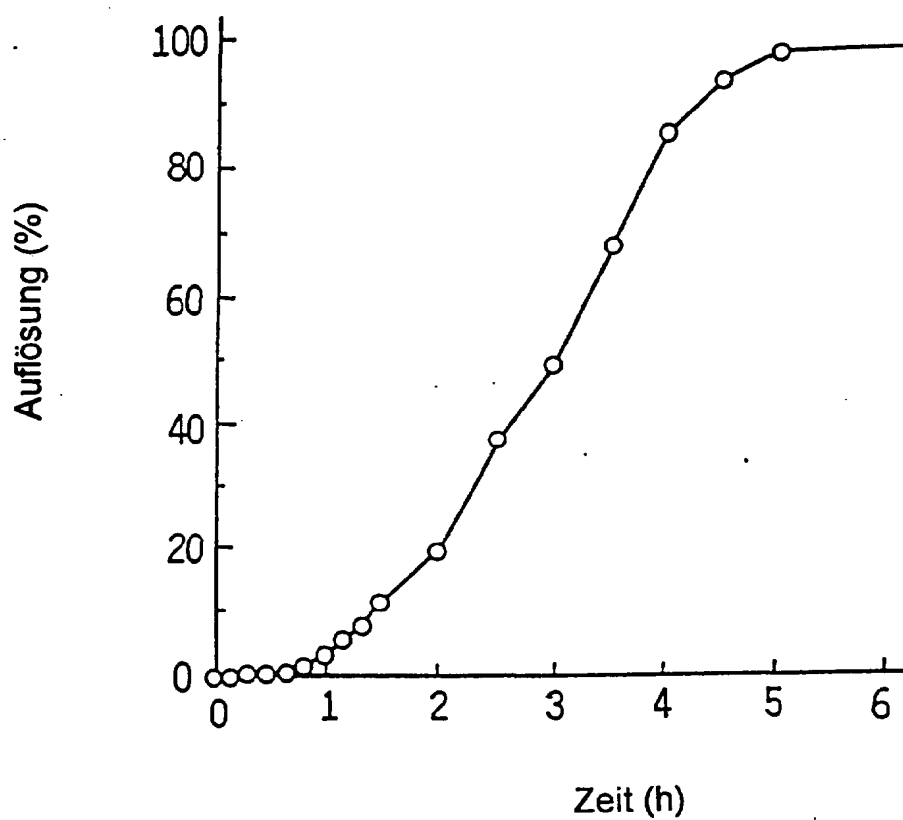
FIG. 7



- 1. Flüssigkeit (pH-Wert 1,2)
- 2. Flüssigkeit (pH-Wert 6,8)
- ◇-·- Gereinigtes Wasser

22.07.99

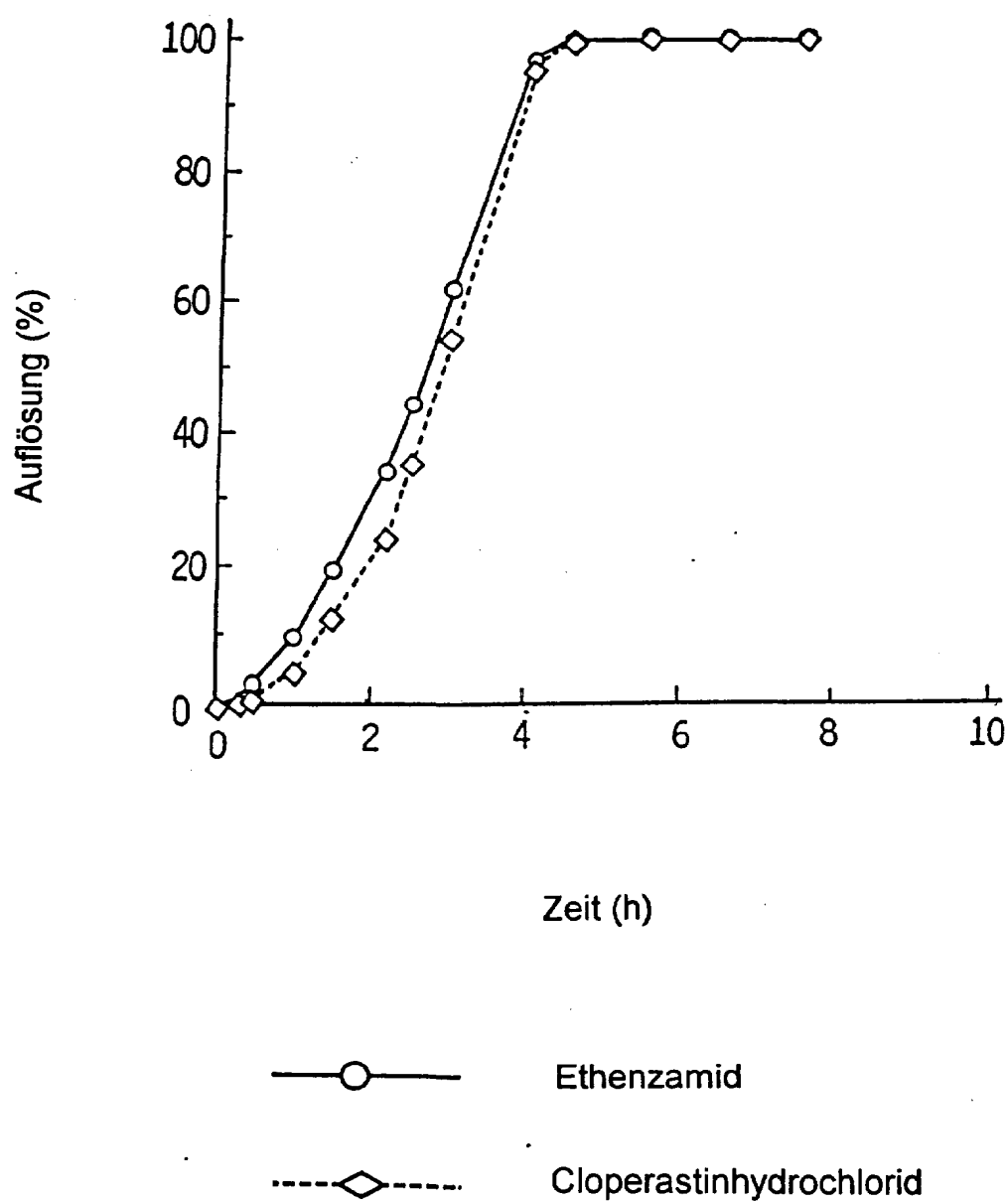
FIG. 8



22.07.99

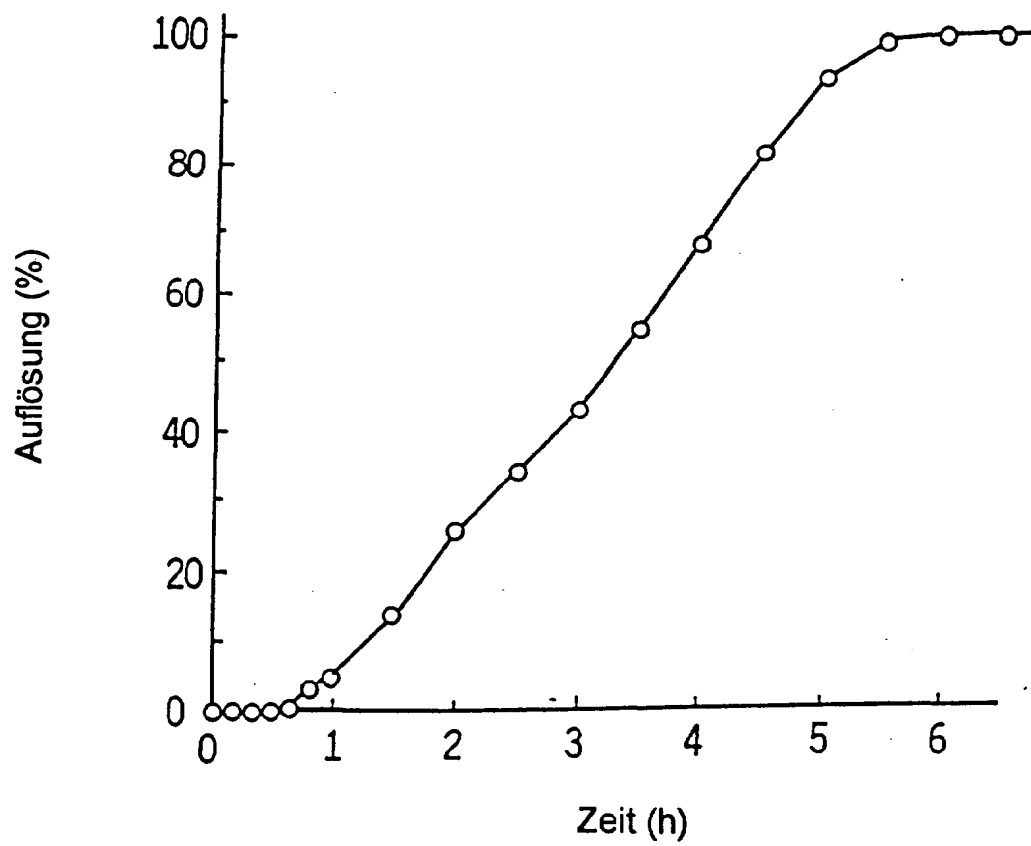
10.07.1999

FIG. 9



22.07.99



FIG. 10



[illegible]

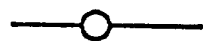
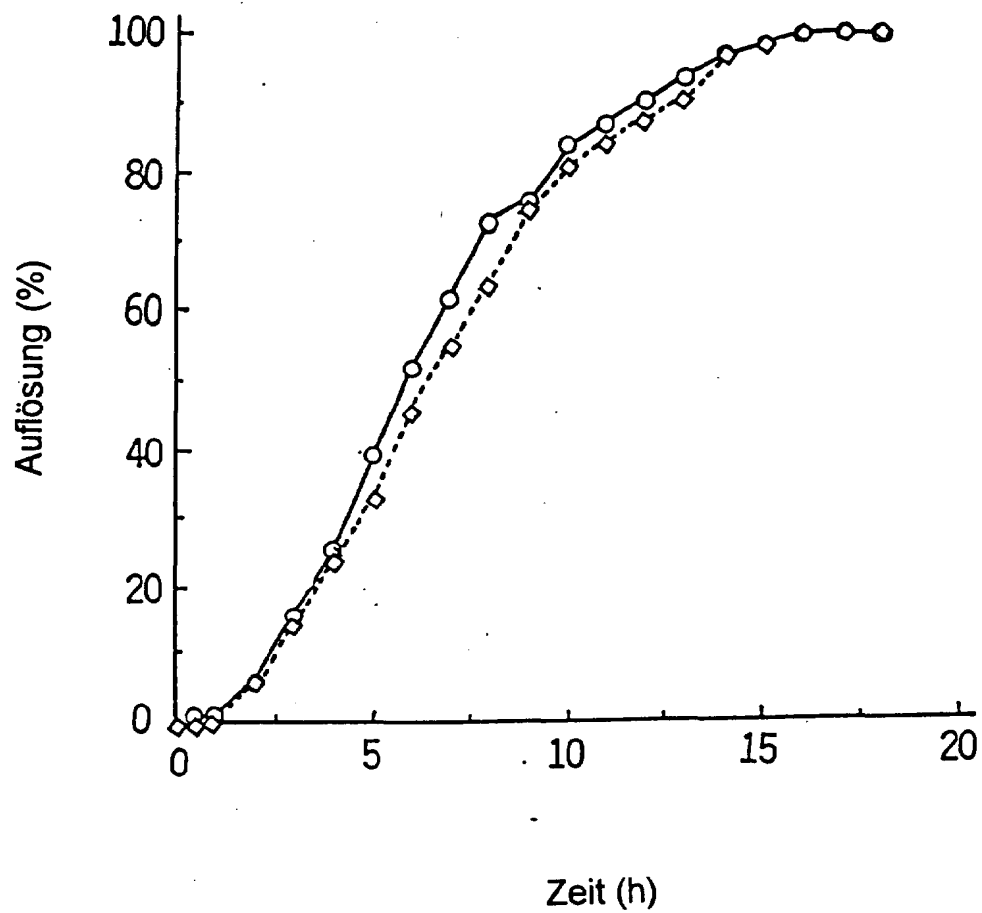
The graph illustrates the dissolution kinetics of a substance in two different media. The y-axis represents the dissolution percentage (Auflösung (%)) from 0 to 100, and the x-axis represents time (Zeit (h)) from 0 to 20. The solid line with open circles (0.1 M NaOH) shows a faster dissolution rate compared to the dashed line with open diamonds (0.1 M Na₂CO₃).

Zeit (h)	Auflösung (%) in 0.1 M NaOH	Auflösung (%) in 0.1 M Na ₂ CO ₃
0	0	0
1	0	0
2	2	0
3	15	5
4	22	15
5	33	25
6	46	35
7	57	45
8	65	55
9	75	60
10	79	68
11	84	76
12	94	81
13	98	86
14	100	94
15	100	96
16	100	100
17	100	100
18	100	100

 1. Flüssigkeit (pH-Wert 1,2)
 2. Flüssigkeit (pH-Wert 6,8)

22.07.99

FIG. 12



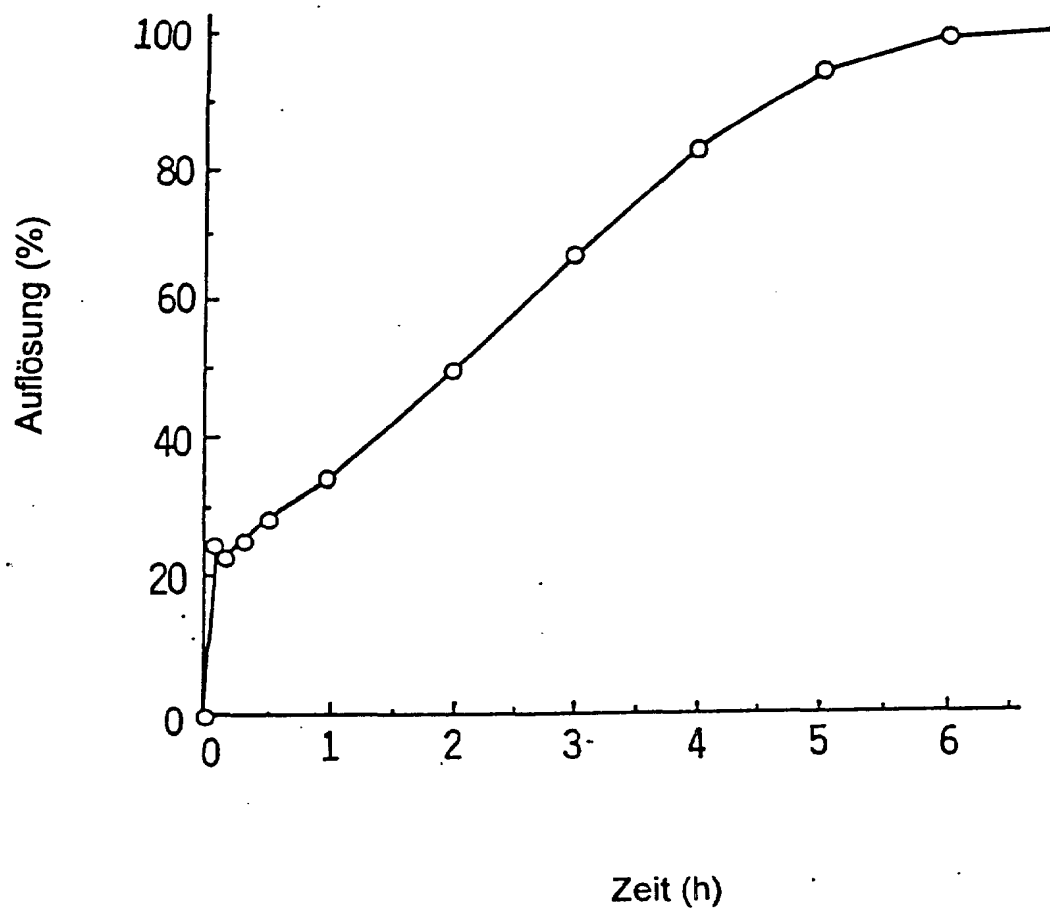
1. Flüssigkeit (pH-Wert 1,2)



2. Flüssigkeit (pH-Wert 6,8)

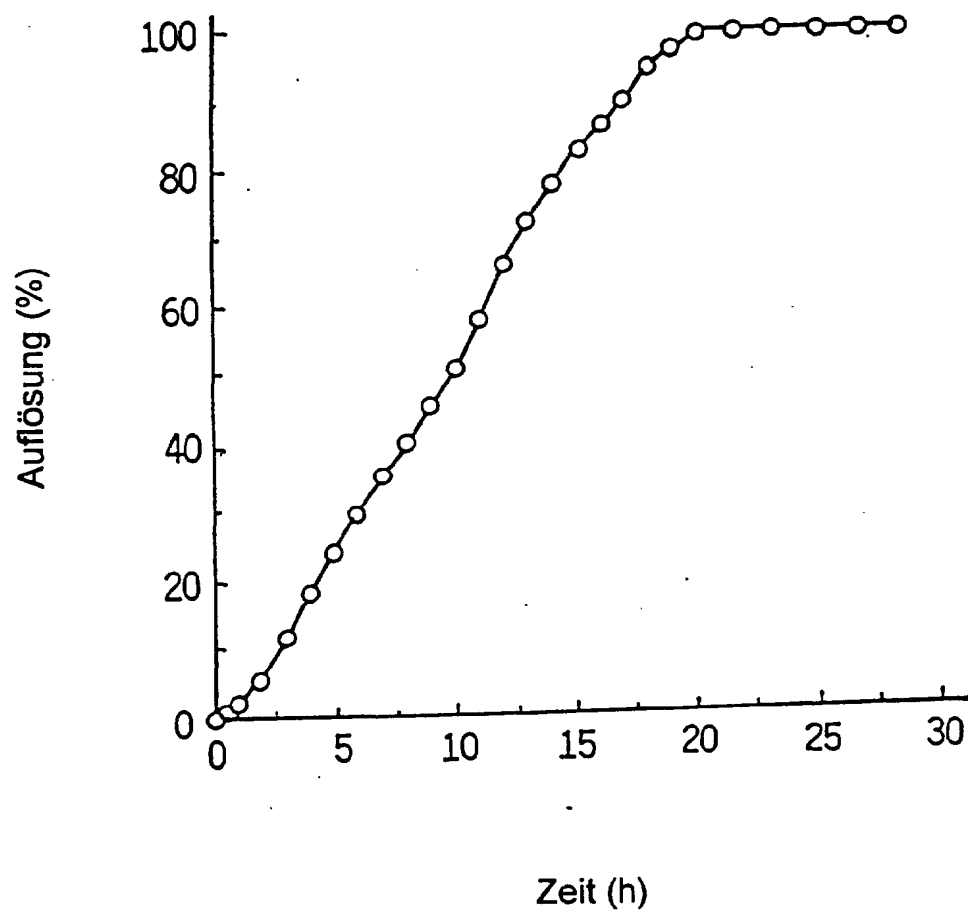
22.07.99

FIG. 13



22.07.99

F I G. 1 4



22.07.99

FIG. 15

